

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和6年12月18日(2024.12.18)

【国際公開番号】WO2022/125941
 【公表番号】特表2024-501452(P2024-501452A)
 【公表日】令和6年1月12日(2024.1.12)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-006
 【出願番号】特願2023-535313(P2023-535313)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/17(2015.01)
 A 6 1 K 45/00(2006.01)
 A 6 1 K 38/20(2006.01)
 A 6 1 K 31/437(2006.01)
 A 6 1 K 31/4523(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/02(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/17
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 38/20
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4523
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月10日(2024.12.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんの治療を必要とする患者または対象におけるがんを治療する方法において使用するた
 めの、腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団であって、前記T I Lの集団、ならびに少なく
 とも1種のB R A F及び/またはM E K阻害剤が前記患者または対象に投与され、任意選
 択で、前記患者または前記対象が、少なくとも1つの前療法を受けており、前記少なく
 とも1つの前療法が、任意選択で抗P D 1抗体を含む、前記T I Lの集団。

40

【請求項2】

前記T I Lの集団が、

(a) 前記対象から取得された腫瘍試料を複数の腫瘍断片に処理することによって、前記対象から切除された腫瘍から第1のT I L集団を取得するステップと、

(b) 前記腫瘍断片を閉鎖系に付加するステップと、

(c) I L - 2を含む細胞培養培地中で前記第1のT I L集団を培養することによって第1の拡張を行い、第2のT I L集団を産生するステップであって、前記第1の拡張が、第1のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、前記第1の拡張が、約3 ~ 11日間行われて、前記第2のT I L集団を取得し、ステップ(b)からステップ(c)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第2のT I L集団を産生するステップと、

50

(d) 前記第2のTIL集団の前記細胞培養培地を追加のIL-2、OKT-3、及び抗原提示細胞(APC)で補充することによって第2の拡張を行い、第3のTIL集団を産生するステップであって、前記第2の拡張が、約7~11日間行われて、前記第3のTIL集団を取得し、前記第2の拡張が、第2のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、ステップ(c)からステップ(d)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第3のTIL集団を産生するステップと、

(e) ステップ(d)から取得された前記第3のTIL集団を採取するステップであって、ステップ(d)からステップ(e)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記採取するステップと、

(f) ステップ(e)からの前記採取された第3のTIL集団を注入バッグに移すステップであって、ステップ(e)から(f)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記移すステップと、

(g) 凍結保存プロセスを使用して、ステップ(f)からの前記採取されたTIL集団を含む前記注入バッグを凍結保存するステップと、

(h) 治療上有効な投与量の前記第3のTIL集団を、ステップ(g)の前記注入バッグから前記対象に投与するステップと、

(i) 少なくとも1種のBRAF阻害剤、及び任意選択でMEK阻害剤を前記対象に投与するステップと、を含む、方法によって得られる、請求項1に記載のTILの集団。

10

【請求項3】

ステップ(c)において、前記第2のTIL集団が、前記第1のTIL集団よりも数が少なくとも50倍多い、請求項2に記載のTILの集団。

20

【請求項4】

前記患者または前記対象が、

(i) 黒色腫であるがんを有し、前記黒色腫が、切除不能、転移性、BRAF及び/またはMEK阻害剤に対して耐性及び/または不応性であるか、

(ii) BRAF遺伝子変異を有するか、

(iii) V600変異を示すがんを有し、任意選択で、前記V600変異が、V600E変異、V600K変異、V600R変異、及びV600D変異からなる群から選択されるか、あるいは

(iv) <1%のPD-L1発現の所定の腫瘍比率スコア(TPS)または1%~49%のTPSを有し、任意選択で、前記患者が、<1%の所定のTPSを有し、任意選択で、前記患者が、1%~49%の所定のTPSを有する、
請求項1~3のいずれか1項に記載のTILの集団。

30

【請求項5】

前記がんが、

(i) BRAF阻害剤及び/またはMEK阻害剤で以前に治療されているか、

(ii) BRAF阻害剤及び/またはMEK阻害剤で以前に治療されていないか、

(iii) BRAF阻害剤で以前に治療されているか、

(iv) BRAF阻害剤で以前に治療されており、MEK阻害剤で以前に治療されていないか、

40

(v) MEK阻害剤で以前に治療されており、任意選択で、前記MEK阻害剤が、MEK1及び/またはMEK2を阻害するか、

(vi) MEK阻害剤で以前に治療されており、BRAF阻害剤で以前に治療されていないか、あるいは

(vii) BRAF阻害剤及びMEK阻害剤で以前に治療されており、

任意選択で、前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブ、ソラフェニブ、GDC-0879、PLX-4720、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択され、さらに任意選択で、前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ピニメチニブ、セルメチニブ、PD-325901、CI-1040、TAK-733、GDC-0623、ピマセルチニブ、レファメチニブ、BI-84

50

7325、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択され、さらに任意選択で、前記BRAF阻害剤及びMEK阻害剤が、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ、ならびにエンコラフェニブ及びビニメチニブからなる群から選択される、

請求項1～4のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項6】

(i)前記がんが、PD-1阻害剤及び/またはPD-L1阻害剤またはそれらのバイオシミラーで以前に治療されているか、

(ii)前記がんが、PD-1阻害剤またはそのバイオシミラーで以前に治療されており、任意選択で、前記PD-1阻害剤が、ニボルマブ、ベムプロリズマブ、及びそれらのバイオシミラーからなる群から選択されるか、

(iii)前記患者が、PD-L1阻害剤またはそのバイオシミラーでさらに以前に治療されており、前記PD-L1阻害剤が、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びそれらのバイオシミラーからなる群から選択されるか、

(iv)前記がんが、PD-1阻害剤及び/またはPD-L1阻害剤またはそれらのバイオシミラーで以前に治療されていないか、

(v)前記がんが、CTLA-4阻害剤またはそのバイオシミラーで以前に治療されており、任意選択で、前記CTLA-4阻害剤が、イピルムマブ、トレメリムマブ、及びそれらのバイオシミラーからなる群から選択されるか、あるいは

(vi)前記がんが、化学療法レジメンで以前に治療されており、任意選択で、前記化学療法レジメンが、ダカルバジンまたはテモゾリミドを含む、

請求項1～5のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項7】

(i)前記第1の拡張が、約11日の期間にわたって行われるか、

(ii)前記IL-2が、前記第1の拡張において、前記細胞培養培地中に1000IU/mL～6000IU/mLの初期濃度で存在するか、

(iii)前記第2の拡張ステップにおいて、前記IL-2が、1000IU/mL～6000IU/mLの初期濃度で存在し、前記OKT-3抗体が、約30ng/mLの初期濃度で存在するか、

(iv)前記第1の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、

(v)前記第2の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、

(vi)前記第1の細胞培養培地が、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含むか、あるいは

(vii)前記第1の細胞培養培地が、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含む、

請求項2、3、4～6のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項8】

前記がんを治療する方法が、前記TILを前記患者に投与する前に、骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含み、任意選択で、

(i)前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを60mg/m²/日の用量で2日間投与し、続いてフルダラビンを25mg/m²/日の用量で5日間投与するステップを含むか、あるいは

(ii)前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを60mg/m²/日の用量で、及びフルダラビンを25mg/m²/日の用量で2日間投与し、続いてフルダラビンを25mg/m²/日の用量で3日間投与するステップを含み、さらに任意選択で、前記シクロホスファミドが、メスナとともに投与される、

請求項1～7のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項9】

前記がんを治療する方法が、

(a)前記患者への前記第3のTIL集団の投与の翌日に開始するIL-2レジメンで前

10

20

30

40

50

記患者を治療するステップ、または

(b) 前記患者への前記第3のTIL集団の投与と同じ日に開始するIL-2レジメンで前記患者を治療するステップ、
をさらに含み、さらに任意選択で、前記IL-2レジメンが、許容範囲まで8時間毎に15分間のボラス静脈内注入として投与される、600,000もしくは720,000 IU/kgのアルデスロイキン、またはそのバイオシミラーもしくはバリエーションを含む高用量IL-2レジメンであり、さらに任意選択で、治療上有効なTIL集団が投与され、約 2.3×10^{10} ~約 13.7×10^{10} TILを含む、
請求項1~8のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項10】

(i) ステップ(c)における第1の拡張及びステップ(d)における前記第2の拡張が、各々11日の期間内に個別に行われるか、

(ii) ステップ(a)~(f)が、約10日~約22日で行われるか、あるいは

(iii) 前記対象が、前記腫瘍の切除前に、BRAF及び/またはMEK阻害剤を投与することを含み以前の治療を受けたか、

任意選択で、前記以前の治療が、ベムラフェニブまたはその薬学的に許容される塩を、約500~1500mgの用量で1日2回投与することを含み、さらに任意選択で、前記ベムラフェニブが、約960mgの用量で1日2回投与された、
請求項2、3、4~9のいずれか1項に記載のTILの集団。

【請求項11】

前記以前の治療が、

(a) 1日当たり約60mgの用量でコビメチニブを投与すること、ここで、任意選択で、前記ベムラフェニブ及びコビメチニブが、28日サイクルで投与され、前記ベムラフェニブが、前記サイクルの28日間投与され、コビメチニブが、前記サイクルの最初の21日間投与された；

(b) ダブラフェニブまたはその薬学的に許容される塩を、約100~500mgの用量で1日2回投与すること、ここで、任意選択で、前記ダブラフェニブが、約150mgの用量で1日2回投与された；

(c) 1日当たり約2mgの用量で投与されるトラメチニブを投与すること、

(d) エンコラフェニブまたはその薬学的に許容される塩を、1日当たり約100~500mgの用量で投与すること、ここで、任意選択で、前記エンコラフェニブが、1日当たり約250~450mgの用量で投与された；

(e) ビニメチニブを、約45mgの用量で1日2回投与すること、

(f) 1日当たり約10~100mgの用量で投与されたコビメチニブまたはその薬学的に許容される塩を投与すること、ここで、任意選択で、前記コビメチニブが、1日当たり約60mgの用量で投与された；

(g) ビニメチニブまたはその薬学的に許容される塩を、約10~100mgの用量で1日2回投与すること、ここで、任意選択で、前記ビニメチニブが、約45mgの用量で1日2回投与され、さらに任意選択で、前記ビニメチニブが、約25mgの用量で1日2回投与された；あるいは

(h) セルメチニブまたはその薬学的に許容される塩を、約1~50mgの用量で1日2回投与すること、

をさらに含む、請求項10に記載のTILの集団。

【請求項12】

(i) 前記少なくとも1種のBRAF及び/またはMEK阻害剤が、前記第3のTIL集団の前記治療上有効な投与量と同時に投与され、任意選択で、前記第3のTIL集団の前記治療上有効な投与量を投与した後、前記少なくとも1種のBRAF及び/またはMEK阻害剤の前記投与が維持されるか、あるいは

(ii) 前記少なくとも1種のBRAF及び/またはMEK阻害剤が、前記第3のTIL集団の前記治療上有効な投与量を投与した後に投与され、

10

20

30

40

50

任意選択で、前記対象が、前記第3のT I L 集団の前記治療上有効な投与量を投与してから少なくとも1週間後に、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤を投与され、さらに任意選択で、前記第3のT I L 集団の前記治療上有効な投与量を投与する前に、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤も投与された、さらに任意選択で、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、前記第3のT I L 集団の前記治療上有効な投与量と同時に投与されない、請求項2に記載のT I L の集団。

【請求項13】

前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、約500～1500mgの用量で1日2回投与されるベムラフェニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、

10

(a) 前記ベムラフェニブが、約960mgの用量で1日2回投与されるか、
 (b) 前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、1日当たり約60mgの用量で投与されるコピメチニブをさらに含むか、あるいは
 (c) 前記ベムラフェニブ及びコピメチニブが、28日サイクルで投与され、前記ベムラフェニブが、前記サイクルの28日間投与され、コピメチニブが、前記サイクルの最初の21日間投与された、

請求項12に記載のT I L の集団。

【請求項14】

(a) 前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、約100～500mgの用量で1日2回投与されるダブルフェニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、前記ダブルフェニブが、約150mgの用量で1日2回投与され、さらに任意選択で、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、1日当たり約2mgの用量で投与されるトラメチニブをさらに含むか、

20

(b) 前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、1日当たり約100～500mgの用量で投与されるエンコラフェニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、前記エンコラフェニブが、1日当たり約250～450mgの用量で投与され、さらに任意選択で、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、約45mgの用量で1日2回投与されるビニメチニブをさらに含むか、

(c) 前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、1日当たり約10～100mgの用量で投与されるコピメチニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、前記コピメチニブが、1日当たり約60mgの用量で投与され、さらに任意選択で、前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、約10～100mgの用量で1日2回投与されるビニメチニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、さらに任意選択で、前記ビニメチニブが、約45mgの用量で1日2回投与されるか、あるいは

30

(d) 前記少なくとも1種のB R A F 及び/またはM E K 阻害剤が、約1～50mgの用量で1日2回投与されるセルメチニブまたはその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、前記ビニメチニブが、約25mgの用量で1日2回投与される、

請求項12に記載のT I L の集団。

40

【請求項15】

前記がんが、神経膠芽細胞腫(G B M)、胃腸癌、黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌(N S C L C)、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮内膜癌、胆管癌、ヒト乳頭腫ウイルスによって引き起こされるがん、頭頸部癌(頭頸部扁平上皮癌(H N S C C)を含む)、腎癌、腎細胞癌、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫からなる群から選択され、任意選択で、前記がんが、

(i) 皮膚黒色腫、眼黒色腫、ブドウ膜黒色腫、及び結膜悪性黒色腫からなる群から選択されるか、

50

(i i) 多形黄色星細胞腫、胚芽異形成神経上皮腫瘍、神経節膠腫、及び毛様細胞性星細胞腫からなる群から選択されるか、

(i i i) 著しい粘液分化 (E C M D) を有する子宮内膜腺癌であるか、

(i v) 甲状腺乳頭癌であるか、

(v) 漿液性低悪性度または境界性卵巣癌であるか、

(v i) 有毛細胞白血病であるか、

(v i i) ランゲルハンス細胞組織球症であるか、

(v i i i) 前記 B R A F タンパク質の V 6 0 0 変異を有するがんであるか、

(i x) V 6 0 0 変異を有する黒色腫であるか、

(x) V 6 0 0 変異を有する結腸癌であるか、あるいは

(x i) V 6 0 0 変異を有する非小細胞肺癌であり、任意選択で、前記 V 6 0 0 変異が、V 6 0 0 E 変異、V 6 0 0 E 2 変異、V 6 0 0 K 変異、V 6 0 0 R 変異、V 6 0 0 M 4 変異、及び V 6 0 0 D 変異からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の T I L の集団。

【請求項 1 6】

前記がんを治療する方法が、

(a) 前記患者への前記第 3 の T I L 集団の投与後に I L - 2 レジメンで前記患者を治療するステップ、または

前記患者への前記第 3 の T I L 集団の投与と同じ日に I L - 2 レジメンで前記患者を治療するステップ、

をさらに含み、任意選択で、

(i) 前記 I L - 2 レジメンが、ネムパロイキンを含むか、

(i i) 前記患者が、チェックポイント阻害剤療法を以前に受けたか、

(i i i) 前記患者が、B R A F 阻害剤療法を以前に受けたか、あるいは

(i v) 前記患者が、B R A F 阻害剤及び M E K 阻害剤療法を以前に受けたか、任意選択で、前記患者が、黒色腫を有する、

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の T I L の集団。

10

20

30

40

50